

PRV

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET
Patentavdelningen

Intyg Certificat



Härmed intygas att bifogade kopior överensstämmer med de handlingar som ursprungligen ingivits till Patent- och registreringsverket i nedannämnda ansökan.

This is to certify that the annexed is a true copy of the documents as originally filed with the Patent- and Registration Office in connection with the following patent application.

(71) Sökande Siemens-Elema AB, Solna SE
Applicant (s)

(21) Patentansökningsnummer 0203590-5
Patent application number

(86) Ingivningsdatum 2002-12-04
Date of filing

Stockholm, 2003-09-19

För Patent- och registreringsverket
For the Patent- and Registration Office

Hjordis Segerlund

Avgift
Fee 170:-

Beskrivning

Medicinsk anordning

- 5 Föreliggande uppfinning avser en medicinsk anordning enligt ingressen till kravet 1.

I friska lungor finns ett ämne känt som surfactant. En väsentlig funktion som surfactant uppfyller är minska
10 ytspänningen så att alla lungblåsor kan hållas öppna. Surfactant innehåller ett flertal proteiner vars individuella funktioner inte är fullt klarlagda. Huvudbeståndsdelarna är dock kända och utgörs av fyra olika proteiner. Dessa proteiner benämns vanligen som SP-A, SP-B, SP-C och SP-D.

15 Vid olika lungtrauman påverkas förekomsten av surfactant, vilket dels kan ske genom att totala mängden surfactant minskar (nybildningen av surfactant i lungan påverkad) och dels genom att förekomsten av en eller flera av
20 huvudproteinerna SP-A, SP-B, SP-C och SP-D förändras. Följden av förändringen i förekomst av surfactant blir oftast en stelare lunga, ofta med ett ökande antal lungblåsor som kollapsar. Gasutbytet försämras därigenom snabbt och patienten riskerar att bli beroende av mekanisk ventilation
25 för att överleva.

I US-6,020,307 finns en fyligare bakgrundsbeskrivning gällande den roll surfactant spelar och hur det fysiologiska samspelet är.

30 En uppenbar behandling vid surfactantbrist är att tillföra exogent surfactant. Detta är dock inte helt utan konsekvenser. Ett fullständigt syntetiskt surfactant finns inte tillgängligt. Naturligt surfactant tillverkas utifrån
35 djurlungor, men är dyrt. Priset för naturligt surfactant är i storleksordningen € 200 per milliliter. Rekommenderad dos är 1,25 milliliter per kg kroppsvikt. För ett barn som väger 2

- kg blir kostnaden för en dos ca € 500, men för en vuxen person på 60 kg blir kostnaden för en dos närmare € 15 000! Doserna behöver normalt upprepas flera gånger under en behandling. Naturligt surfactant kan därför inte användas som
- 5 generell behandlingsform, åtminstone inte för vuxna patienter. Samtidigt är det också så att en del av den exogena surfactant som tillförs lungorna pressas ut från lungorna under expiration.
- 10 Även om det finns kända analysmetoder för att särskilja de olika proteinerna, är det inte möjligt att utföra kontinuerliga eller frekventa analyser av förhållande för varje individuell patient. Detta främst på grund av att prover av surfactant från lungorna tas genom bronkial
- 15 sköljning eller slemsugning. Båda dessa metoder medför normalt att den mekaniska ventilationen av patienten måste avbrytas och patienten i värsta fall kopplas bort från ventilatorn.
- 20 Det föreligger därför ett önskemål att förbättra hanteringen kring surfactantbrist. Mer ekonomiska förfaranden som möjliggör billigare och effektivare behandling är ett mål. Bättre och effektivare provtagning, som kan ske relativt kontinuerligt är ett annat mål. Bättre och effektivare medel
- 25 för att dosera surfactant är ett tredje mål.
- Det kan även tilläggas att provsampling av substanser relaterade till lungornas funktion och/eller tillstånd kan också avse andra substanser än de surfactantkomponenter som
- 30 nämnts ovan.
- Syftet med föreliggande uppfinning är att åtminstone delvis komma tillrätta med något eller några av de problem och mål som angivits ovan.
- 35 Ett förfarande som uppnår syftet avseende beredning av medikament ernås i enlighet med vad som framgår av kravet 1.

En medicinsk anordning som åtminstone delvis undanröjer några av de problem som nämns erhålls i enlighet med uppfinningen genom att anordningen enligt ingressen till kravet 1 är

5 utformad såsom framgår av den kännetecknande delen till kravet 1.

Kuffar används normalt för att fixera en trakealtub i luftstrupen och täta utrymmet mellan tuben och luftstrupen.

10 En sådan kuff blåses normalt upp med luft genom en slang.

Enligt uppfinningen ansluts istället en andra slang till kuffen och en vätska får cirkulera igenom kuffen. Ett permeabelt membran anordnas också i kuffen, så att de

15 specifika ämnen som skall analyseras (eller doseras) kan passera membranet utan att vätskan gör detta.

Genom att cirkulera en tillräckligt stor volym av vätska, kan kuffen fortsatt fixera och täta mot luftstrupen, men det är

20 uppenbart att kuffen enligt uppfinningen även kan utgöras av en separat kuff (anordnad nedanför den vanliga kuffen), som helt eller delvis består av membranet. En sådan separat kuff har ingen tätande funktion, utan kan utformas att omges i så hög grad som möjligt av slem och sekret.

25 Genom att det specifika ämnet, exempelvis proteinerna kan tränga igenom membranet in till vätskan, kan en analysenhet anslutas att kvantitativt och kvalitativt identifiera en eller flera av proteinerna SP-A, SP-B, SP-C och SP-D. Det är

30 härvid egalt vilken känd analysmetod som används. Det är exempelvis känt att använda monoklonala antikroppar på olika sätt.

Utifrån analysen kan en beräkningsenhet bestämma om brist av

35 protein föreligger och hur stor dos av proteinet som skulle kunna motverka bristen. Det är då en fördel om patientens kroppsmassa är känd.

Omvänt så kan proteiner doseras genom membranet till patienten. Via en doserenhet kan en lämplig dos av ett protein doseras. Doserenheten kan härvid innefatta

- 5 reservoarer för de proteiner som skall kunna tillföras och i beroende av analysen av proteinbrist, tillföra en terapeutiskt verksam dos till vätskan av ett eller flera proteiner.

- 10 Det kan noteras att då passagen av protein genom membranet i princip regleras av skillnader i partialtryck på ömse sidor, kan proteinsammansättningen i patienten automatiskt regleras/kompenseras genom att tillåta ett relativt lågt flöde av en vätska med "korrekt" sammansättning av proteiner.

- 15 Om en brist föreligger hos patienten, kommer detta protein passera igenom membranet. Ju större brist, desto större diffusionshastighet. Den utgående vätskan kan, om så önskas, analyseras för att kvalitativt och kvantitativt fastställa vilka proteiner som övergår till patienten. Den utgående
20 vätskan kan filtreras och genom tillsättning av proteiner återställas till "korrekt" sammansättning.

- Kuffen kan med fördel delas in i två eller flera kamrar, var och en genomströmmad av en vätska och med ett permeabelt
25 membran.

- Analys och dosering kan då ske via separata kamrar, vilket kan vara en fördel om det är önskvärt att använda olika vätskor (eller för att samtidigt dosera andra medikament).

- 30 Alternativt kan varje kammare i kuffen anpassas till ett specifikt protein, eller en specifik typ av protein. Exempelvis är SP-B och SP-C fettlösliga medan SP-A och SP-D är vattenlösliga. Olika vätskor kan öka effektiviteten i
35 analys/dosering.

Det är också känt att genom välbestämda nanorör i ett membran över vilket man lägger en lämplig spänning får man en likriktande effekt på de proteiner som normalt kan passera membranet. Man kan därmed välja vilket håll

- 5 proteintransporten skall ske alternativt vilket protein som skall släppas in i en specifik kammare. Det vore också möjligt att preparera en trakealtub med kuff där olika proteiner finns i hög koncentration och som släpps ut i trakea genom spänning över membranet.

10

I anslutning till figurerna skall utföringsexempel till en medicinsk anordning enligt uppfinningen beskrivas närmare. Härvid visar

- 15 FIG. 1 ett utföringsexempel av en medicinsk anordning enligt uppfinningen, och
FIG. 2 ett alternativt utförande av en kuff.

- 20 Ett utföringsexempel av en medicinsk anordning 2 enligt uppfinningen visas i FIG. 1. Den medicinska anordningen 2 kan innefatta eller vara ansluten till en tub 4, företrädesvis en trakealtub. Tuben 4 skall vara dimensionerad för placering i luftstrupen på en patient (visas ej). Med patient avses såväl människor som djur.

- 25 En kuff 6 är placerad på tuben 4. Kuffen 6 är i detta utföringsexempel utformad att placeras nedanför en konventionell kuff. Kuffen 6 kan alternativt vara utformad att positionera tuben 4 i luftstrupen och täta utrymmet mellan tuben 4 och luftstrupen.

30

- En första slang 8 leder vätska ner till kuffen 6 och en andra slang 10 leder vätskan från kuffen 6. Medelst en pumpanordning 12 kan vätskan cirkulera med bestämd hastighet. Pumpanordningen 12 kan även innefatta en (icke visad)
35 reservoar för vätskan.

Det är uppenbart att vätskan inte nödvändigtvis behöver recirkuleras till kuffen 6. Ny vätska kan tillföras hela tiden. Detta medför dock en större förbrukning av vätska.

- 5 I detta utföringsexempel utgörs hela kuffens 6 utåtriktade yta av ett permeabelt membran 6A. För erhållande av effekterna av uppfinningen är det dock tillräckligt om endast en del av ytan utgörs av ett permeabelt membran. Membranet 6A är selektivt permeabelt för det eller de specifika ämnen som
- 10 skall analyseras. I detta fall skall uppfinningen beskrivas avseende de huvudsakliga proteinerna i surfactant, vilka betecknas SP-A, SP-B, SP-C och SP-D.

- 15 Slem och annan vätska kommer samlas runt kuffen 6 och om någon av proteinerna SP-A, SP-B, SP-C och SP-D föreligger utanför kuffen 6 kommer partialtrycket föranleda att proteinerna passerar igenom membranet 6A, in till vätskan i kuffen 6. Vätskan med proteiner kommer sedan flöda igenom den andra slangen 10.

- 20 I en analysenhet 14 ansluten till pumpanordningen 12 kan vätskan analyseras för att kvalitativt och kvantitativt bestämma halten av respektive protein.

- 25 Det finns flera kända mätmetoder för att bestämma närvaron av de olika proteinerna. Antikroppar selektivt utvalda för respektive protein är vanliga och kan användas på nanokulor som följer med vätskan. Genom belysning i analysenheten 14 kan sedan närvaron av proteinerna bestämmas med hjälp av
- 30 fluorescens.

Det går att märka nanokulor med olika färgämnen beroende på vald antikropp och därmed få samtidig mätning och analys av alla de önskade proteinerna.

Bestämningen huruvida brist av ett protein (och i så fall omfattningen av bristen) kan utföras i en beräkningsenhet 16 i analysenheten 14.

- 5 När det fastställts att ett eller flera av proteinerna SP-A, SP-B, SP-C och SP-D inte föreligger i tillräcklig mängd, kan en terapeutiskt effektiv dos av dessa proteiner bestämmas och doseras till vätskan från en doserenhet 18. I kuffen 6 kommer då ett omvänt partialtryck erhållas som medför att
- 10 proteinerna passerar membranet 6A till patientens luftstrupe och vidare ner i lungorna.

- Doserenheten 18 innefattar en första reservoar 20A för SP-A, en andra reservoar 20B för SP-B, en tredje reservoar 20C för
- 15 SP-C och en fjärde reservoar 20D för SP-D. Från reservoarerna 20A-D kan den bestämda dosen av respektive protein SP-A, -B, C och -D doseras via en doserslang 22 till vätskan i pumpanordningen 12.

- 20 Efter att en analys utförts, kan det vara en fördel att avlägsna det sekret som samlats för att bereda plats för nytt. Ny analys kan då ske snabbare än om proteiner måste diffundera igenom ett slemlager närmast kuffen 6. Sugning kan ske enligt konventionella metoder via tuben 4.

- 25 Alternativt kan en permanent genomföring föreligga i kuffen 6 (eller den kuff som tätar tuben 4) för regelbunden sugning av området kring kuffen 6. Det är uppenbart att sugning lämpligen sker mellan analyser av proteinet.

- 30 Andra sätt att åstadkomma sugning är också möjliga.

- Användargränssnitt, intern kommunikation inom anordningen, reglering och övervakning och andra funktioner som kan
- 35 föreligga har alla symboliskt inrättats i en centralenhet 24.

Den medicinska anordningen 2 kan även förenklas om avsikten endast är att upprätthålla en balans i proteinförekomsten. Doserenheten 18 kan då leverera doser av respektive protein som motsvarar normal förekomst i lungan. I kuffen 6 kommer
5 membranet 6A automatiskt medverka till att en utjämning sker. Protein som saknas eller föreligger i mycket lägre nivå än normalt kommer erhålla stor partialtrycksskillnad och snabbt vandra över via membranet 6A. Protein som redan finns i normala mängder i lungorna kommer balansera med doserad mängd
10 och inget utbyte sker via membranet 6A.

Om återanvändning av vätskan, eller proteinerna som inte diffunderat till kroppen är önskvärd, kan vätskan som tas från kuffen 6 analyseras på sitt innehåll. De proteiner som
15 diffunderat kan ersättas (via doserenheten 18) och vätskan återföras till kuffen. Samtidigt ger analysen ett mått på vilka protein som saknas och i vilken utsträckning de saknas.

I FIG. 2 visas en alternativ utformning av en kuff 6'. Kuffen
20 6' innefattar en första skiljevägg 26, en andra skiljevägg 28, en tredje skiljevägg 30 och en fjärde skiljevägg 32. Skiljeväggarna medför att kuffen 6' delas in i en första kammare 34, en andra kammare 36, en tredje kammare 38 och en fjärde kammare 40.

25

Den första kammaren 34 är ansluten till en första slang 42 och en andra slang 44 för cirkulation av vätska igenom den första kammaren 34. Den andra kammaren 36 är ansluten till en tredje slang 46 och en fjärde slang 48 för cirkulation av
30 vätska igenom den andra kammaren 36. Den tredje kammaren 38 är ansluten till en femte slang 50 och en sjätte slang 52 för cirkulation av vätska igenom den tredje kammaren 38. Den fjärde kammaren 40 är ansluten till en sjunde slang 54 och en åttonde slang 56 för cirkulation av vätska igenom den fjärde
35 kammaren 40.

Indelningen av kuffen 6' i flera kamrar 34, 36, 68, 40 medför flera möjligheter.

- 5 En sådan är att varje kammare 34, 36, 68, 40 kan specifikt utformas för ett protein. Membran, vätska, analysmetod och dosering kan alla anpassas individuellt för ett protein samtidigt som alla proteiner hanteras.

- 10 Alternativt kan analys och dosering ske i olika kamrar. Exempelvis kan proteinerna SP-A och SP-D, som är vattenlösliga, analyseras via den första kammaren 34 och doseras via den tredje kammaren 38 och proteinerna SP-B och SP-C, som är fettlösliga, analyseras via den andra kammaren 36 och doseras via den fjärde kammaren 40.

- 15 Det är uppenbart att ett annat antal kamrar kan användas. Det är också uppenbart att den medicinska anordningen kan användas för någon eller några av proteinerna. Likaväl kan andra komponenter i surfactant komma ifråga än de nämnda
20 proteinerna. Även andra substanser (utöver de som finns i surfactant) kan vara genomsläppliga för analys och dosering.

10
20
30
40
50
60
70
80
90
100

Krav

1. Medicinsk anordning (2) innefattande en kuff (6) avsedd att positioneras i en luftstrupe med en tub (4) och en första slang (8) med en distal ände kopplad till kuffen (6) och en proximal ände kommunicerbar med omgivningen, kännetecknad av att en andra slang (10) är kopplad med en distal ände till kuffen (6) och kommunicerbar med omgivningen via en proximal ände, att en pumpanordning (12) är ansluten till den första slangens (8) proximala ände och den andra slangens (10) proximala ände för att cirkulera en vätska igenom kuffen (6) och att kuffen (6) omfattar ett membran (6A) som är genomsläppligt för ett specifikt ämne.
2. Medicinsk anordning enligt krav 1, kännetecknad av att en analysenhet (14) är ansluten att analysera innehållet i den cirkulerade vätskan från kuffen (6) avseende det specifika ämnet.
3. Medicinsk anordning enligt krav 2, kännetecknad av att analysenheten (14) omfattar en beräkningsenhet (16) för bestämning av den kvantitativa mängden av det specifika ämnet i relation till normal mängd.
4. Medicinsk anordning enligt något av kraven 1 - 3, kännetecknad av att en doserenhet (18) är ansluten att dosera ett medikament till den cirkulerande vätskan.
5. Medicinsk anordning enligt krav 4, kännetecknad av att doserenheten (18) innefattar en reservoar (20A, 20B, 20C, 20D) för den eller de substanser som kan ingå i medikamentet.
6. Medicinsk anordning enligt något av kraven 1-5, kännetecknad av att kuffen (6') innefattar minst en skiljevägg (26, 28, 30, 32) som indelar kuffens (6') inre volym i minst två kamrar (34, 36, 38, 40), varvid en

respektive första slang (42, 46, 50, 54) och en respektive
andra slang (44, 48, 52, 56) är kopplade till respektive
kammare (34, 36, 38, 40) med en distal ände och till
pumpanordningen med en proximal ände för separat cirkulation
5 av vätska igenom respektive kammare (34, 36, 38, 40).

7. Medicinsk anordning enligt något av kraven 1-6,
kännetecknad av att det specifika ämnet är minst en av
proteinerna SP-A, SP-B, SP-C och SP-D som normalt föreligger
10 i surfactant.

5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

Sammandrag

Medicinsk anordning

- 5 En medicinsk anordning (2) innefattande en kuff (6) avsedd att positioneras i en luftstrupe med en tub (4) och en första slang (8) med en distal ände kopplad till kuffen (6) och en proximal ände kommunicerbar med omgivningen beskrivs. Effektivare och enklare sampling av prover och/eller dosering
- 10 av medikament erhålls genom att en andra slang (10) är kopplad med en distal ände till kuffen (6) och kommunicerbar med omgivningen via en proximal ände, att en pumpanordning (12) är ansluten till den första slangens (8) proximala ände och den andra slangens (10) proximala ände för att cirkulera
- 15 en vätska igenom kuffen (6) och att kuffen (6) omfattar ett membran (6A) som är genomsläppligt för ett specifikt ämne.

FIG. 1

1204

1/2

FIG. 1

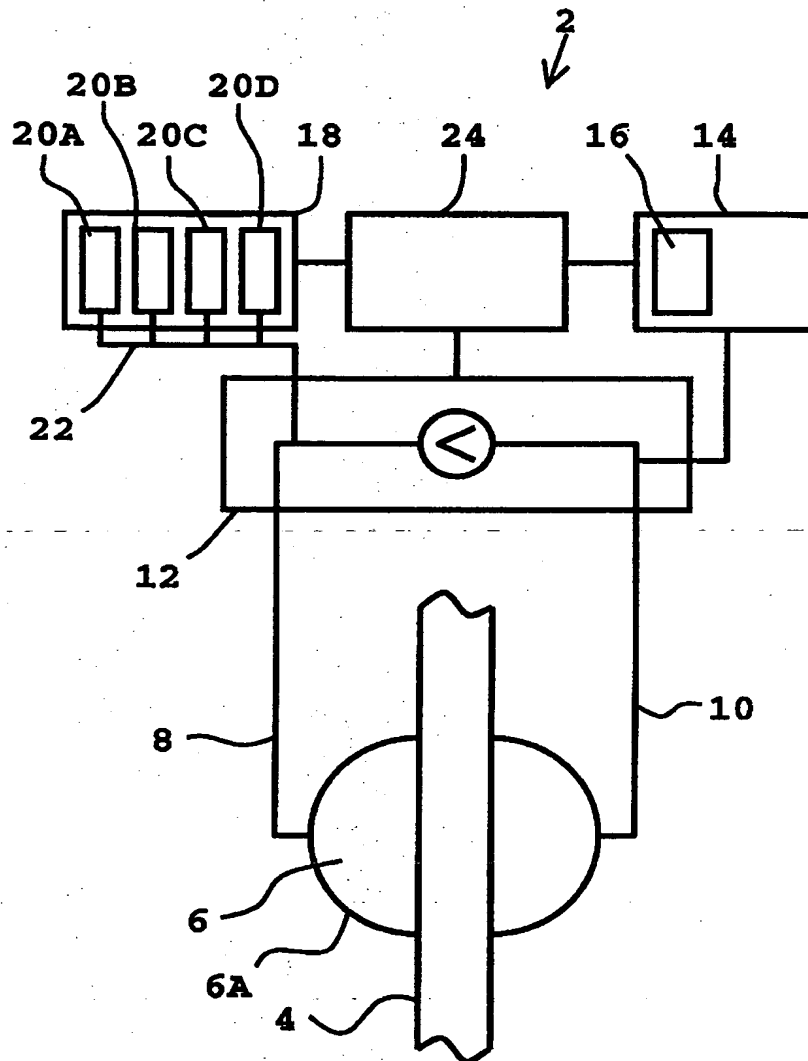


FIG. 2

